

УДК 616.092.6-004.61:612.015.1

С. Г. Котюжинська¹, В. Л. Васюк²ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ¹УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ², ОДЕСА

ЛІПОПРОТЕЇНЛІПАЗНА АКТИВНІСТЬ ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГІПЕРГЕПАРИНЕМІЇ

У даному дослідженні оцінено активність ліпопротеїнліпази плазми крові у 62 хворих з гіпергепаринемічними станами (залізодефіцитною анемією, гіпертиреозом та бронхіальною астмою). Показано, що розвиток цих патологічних станів супроводжується збільшенням активності ферменту, підвищенням ліполізу тригліцеридів і змінами коефіцієнта ефективності ліполізу. Встановлено, що залежно від рівня гепарину в крові загальні за характером зміни мали ряд особливостей.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ліпопротеїнліпаза, гепарин, ліпідтранспортна система.

ВСТУП. У сучасних уявленнях про причини порушення ліпідного обміну основну увагу приділяють змінам ліпопротеїдного спектра крові, при яких головну роль відводять апопротеїдному складу, а також надмірному надходженню в організм екзогенних ліпідів. Тим часом у ланцюзі обміну ліпідів в організмі можна виділити три основні етапи – всмоктування, транспорт у водній фазі позаклітинної рідини і, нарешті, засвоєння тканинами. Останній етап починається з дії на ліпопротеїни ліпопротеїнліпази (ЛПЛ), яка розщеплює головні енергетично значущі ліпіди – тригліцериди (ТГ) на жирні кислоти і гліцерин, які й засвоюються тканинами [2, 8]. Є виражена кореляція між здатністю тканини включати жирні кислоти триацилгліцеролів, що перебувають у складі ліпопротеїнів, і активністю ферменту ліпопротеїнліпази [1, 10].

З ЛПЛ може специфічно зв'язуватися гепарин, що викликає вивільнення цього ферменту до кровотоку [4, 5]. Вміст гепарину в крові визначається кількістю опасистих клітин, значною мірою розташованих периваскулярно, та їх функціональною активністю – співвідношенням інтенсивності процесів синтезу, секреції і поглинання гепарину [5, 10]. Важлива і та обставина, що вміст циркулюючого гепарину може значно зростати при різних патофізіологічних процесах і захворюваннях. Підвищення кількості гепарину спостерігають при дифузних

хворобах сполучної тканини, лейкозах, променевій хворобі, анафілактичному і посттрансфузійному шоках [7, 9]. Численні дослідження вказують на те, що такі патологічні стани, як гіпертиреоз (ГТ), залізодефіцитна анемія (ЗДА) і бронхіальна астма (БА), супроводжуються стійкою гіпергепаринемією [3, 6].

Незважаючи на численні дослідження, залишається не до кінця з'ясованим питання про функціональне взаємовідношення гепарину і ЛПЛ та їх участь у транспорті ліпідів. Проте встановити характер зв'язків і значення вищевказаних параметрів важко за умов непорушеного обміну ліпопротеїнів, оскільки вони взаємопов'язані та взаємозумовлені. Тому, на наш погляд, є перспективним дослідження активності ЛПЛ при гіпергепаринемії.

Метою даного дослідження було вивчити активність ЛПЛ у пацієнтів з гіпергепаринемічними станами, що дозволило б з'ясувати роль ЛПЛ у регуляції роботи ліпідтранспортної системи.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. До складу аналізованої вибірки залучили 62 хворих. Вибірку хворих на гіпертиреоз становили 22 пацієнти, середній вік яких був дещо вищим, ніж 16 хворих на бронхіальну астму, і склав $(43,4 \pm 9,6)$ року проти $(39,7 \pm 14,1)$ року відповідно. Співвідношення осіб чоловічої і жіночої статей в обох групах становило: при гіпертиреозі – 16 (72,7 %) чоловіків і 6 (27,3 %) жінок, а при бронхіальній

© С. Г. Котюжинська, В. Л. Васюк, 2014.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

астмі – 10 (64,7 %) і 6 (35,3 %) відповідно. Групу хворих на залізодефіцитну анемію склали 16 (69,6 %) жінок і 7 (30,4 %) чоловіків, середній вік – $(44,3 \pm 8,7)$ року. Контролем слугувала група добровольців ($n=17$) віком $(41,4 \pm 2,1)$ року.

Активність ліпопротеїніпази плазми крові, отриманої з ліктьової вени через 15 хв після введення гепарину фірми “Біолік” (Україна) в дозі 50 МО/кг, визначали шляхом титрування за методом Т. Olivecrona (1992) в модифікації В. Н. Тітова (2003). Показником активності ферменту є кількість жирних кислот, вивільнених з тригліцеридів протягом 1 год (ммоль/л/год). Рівень ТГ визначали ферментативним методом з використанням тест-наборів фірми “Cormay Diana” (Польща). У ході досліджень оцінювали ефективність ліполізу плазмових ТГ *in vivo*. З цією метою визначали концентрацію тригліцеридів у плазмі крові до і після гепаринового навантаження. Про ефективність ліполізу судили за різницею концентрацій ТГ (Δ ТГ) у крові. Величину коефіцієнта, що характеризує ефективність ліполізу (КЕЛ), розраховували за формулою Ю. В. Фролової та ін. (2005) як відношення абсолютного зниження ТГ до ферментативної активності ЛПЛ.

Статистичний аналіз результатів досліджень проводили загальноприйнятими в експериментальній медицині методами з використанням пакета програм “Microsoft Excel-2000”. Результати обробляли параметричними методами варіаційної статистики, їх представлено у вигляді середніх арифметичних значень і помилки середніх значень ($M \pm m$). Достовірність відмінностей між середніми значеннями в групах визначали за t-критерієм Стюдента, оцінюючи ймовірність отриманих результатів на рівні значущості не менше 95 % ($p < 0,05$). Для оцінки кореляційних взаємозв'язків між досліджуваними показниками проводили лінійний кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Згідно з даними наших досліджень встановлено, що вміст гепарину в плазмі крові найбільше зростав (у 2,4 раза) у хворих на ЗДА порівняно з контрольною групою (рис. 1). Слід зазначити, що в групі пацієнтів з БА рівень гепарину був найнижчим щодо інших груп дослідження, але на 39,14 % вищим, ніж у групі здорових добровольців. Хворі на ГТ мали в плазмі концентрацію гепарину, в 1,8 раза більшу від контрольних величин, але меншу, ніж у пацієнтів із ЗДА, на 29,29 %. Отримані нами дані узгоджуються з даними інших дослідників і свідчать про розви-

ток стійкої гіпокоагуляції на тлі гіпергепаринемії в цих пацієнтів [3, 7].

Проведений аналіз активності ЛПЛ у пацієнтів обстежених груп показав односпрямований характер. Спостерігали підвищення активності ферменту в усіх групах щодо контрольної (табл.). Однак найбільш виражену активність ферменту відзначали у хворих на ЗДА (в 1,7 раза щодо контрольної групи), тоді як при ГТ і БА активність ЛПЛ зростала в 1,1 та 1,2 раза відповідно.

Кореляційний аналіз показав негативний взаємозв'язок між концентрацією ТГ і активністю ЛПЛ ($r = -0,56$, $p < 0,01$) у пацієнтів контрольної групи, тоді як у хворих інших груп вона мала позитивний вектор ($r = 0,36$, $r = 0,27$ і $r = 0,35$, $p < 0,01$ відповідно). Це дозволило припустити, що важливою причиною зниження концентрації ТГ у плазмі крові є активація ліполізу ТГ як наслідок високої активності ЛПЛ.

Порівняльна оцінка ліполізу в даних нозологічних групах показала максимальне достовірне зниження концентрації ТГ (майже в 2,0 рази) у пацієнтів із ЗДА порівняно з контрольною групою (рис. 2).

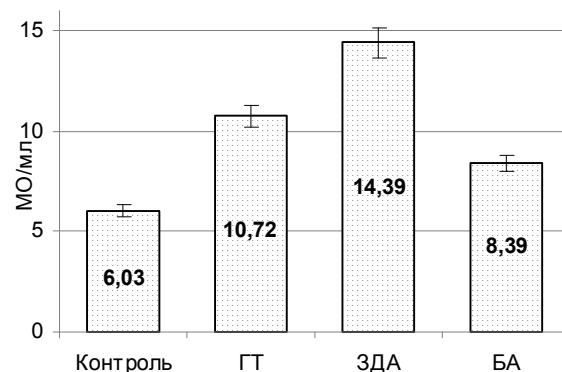


Рис. 1. Характер зміни рівня гепарину в плазмі крові у дослідних групах.

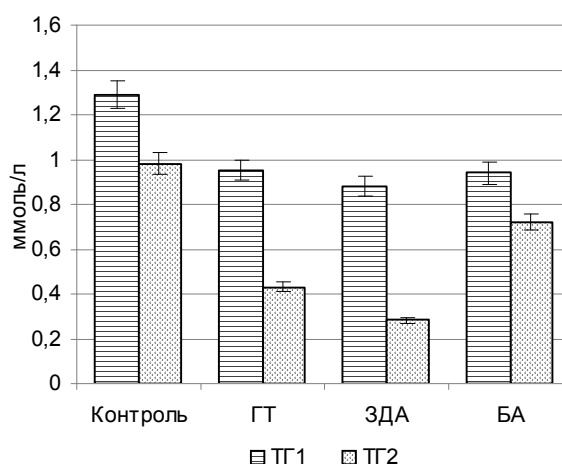


Рис. 2. Динаміка зміни концентрації ТГ у плазмі крові пацієнтів дослідних груп.

Таблиця – Активність ЛПЛ та ефективність ліполізу тригліцеридів у групах обстежених пацієнтів (M±m)

Група	Активність ЛПЛ, ммоль/л/год	Ліполіз ТГ, ммоль/л	КЕЛ, од.
Контроль	9,16±0,54	0,31±0,05	0,034±0,001
ГТ	10,47±1,16	0,52±0,13* **	0,050±0,003*
ЗДА	15,89±1,15*	0,60±0,21*	0,037±0,002*
БА	11,08±0,87	0,22±0,14*	0,019±0,008**

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – вірогідність показників із контрольною групою.
2. ** – $p < 0,05$ – вірогідність показників серед груп ГТ та БА.

Аналогічну динаміку відзначали й у хворих на ГТ, але вона була менш виражена (в 1,8 раза, $p < 0,05$), тоді як ступінь зменшення ТГ у пацієнтів з БА був нижчим відносно як контрольних величин, так і показників інших груп. Однак слід зазначити, що в контрольній групі зниження ТГ відносно вихідного рівня склало 24,12 %, в осіб з ГТ і ЗДА – 54,74 та 68,18 % відповідно, а в пацієнтів з БА – тільки 23,41 %.

Кореляційний аналіз виявив негативний вектор взаємозв'язку між Δ ТГ і ЛПЛ у контрольній групі та групі хворих на БА ($r = -0,53$ і $r = -0,31$ відповідно; $p = 0,02$). Водночас у групах пацієнтів із ЗДА і ГТ було встановлено сильні позитивні взаємозв'язки Δ ТГ і ЛПЛ, а саме $r = 0,69$ та $r = 0,65$ відповідно ($p = 0,05$).

Порівняльне вивчення ефективності функціонування ферменту у хворих досліджуваних груп показало найбільший коефіцієнт у групі пацієнтів із ГТ на тлі середньої активності ЛПЛ і високого рівня ліполізу. Водночас у хворих на ЗДА при максимальній активності ЛПЛ і максимальному рівні ліполізу коефіцієнт ефективності був нижчим, ніж у пацієнтів із ГТ, але достовірно вищим від контрольних даних.

Коефіцієнт відношення ліполізу до активності ЛПЛ був найнижчим у групі хворих на БА як щодо показників інших досліджуваних груп, так і відносно контрольних величин. Слід зазначити, що дану динаміку змін спостерігали при мінімальному рівні Δ ТГ, незважаючи на підвищену активність ЛПЛ. Отримані дані дозволяють припустити, що активність ЛПЛ надлишкова відносно концентрації ТГ у крові, про що свідчили низька концентрація ТГ і висока активність ЛПЛ при низькій ефективності ліполізу.

ВИСНОВКИ. Розвиток патологічних процесів, пов'язаних з гіпергепаринемією, супроводжується змінами з боку активності ліпопротеїноліпази. Ці зміни зводяться до збільшення активності ферменту, підвищення ліполізу тригліцеридів і змін коефіцієнта ефективності ліполізу. Слід особливо відзначити, що залежно від рівня гепарину в крові загальні за характером зміни мають ряд особливостей. Отримані результати дозволяють вважати, що рівень гепаринемії визначає не тільки характер змін активності ліпопротеїноліпази, а й особливості перебудови функцій ліпідтранспортної системи в цілому.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гончарова Е. В. Изменение содержания жирных кислот в эритроцитах крови больных железодефицитной анемией на фоне лечения сорбифером и милдронатом / Е. В. Гончарова, А. В. Говорин // Тер. арх. – 2008. – № 6. – С. 65–68.
2. Денисенко А. Д. Роль активности липопротеинлипазы, гиперинсулинемии и уровня незэтерифицированных жирных кислот в развитии дислипидемий / А. Д. Денисенко, Т. В. Виноградова, Е. В. Агеева // Мед. акад. журн. – 2005. – № 4. – С. 43–49.
3. Карась А. С. Щитовидная железа и сердце / А. С. Карась, А. Г. Обрезан // Клини. и эксперим. тиреологическая. – 2009. – № 3. – С. 12–37.

4. Ким Л. Б. Роль гепарина в регуляции транскапиллярного обмена и перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца / Л. Б. Ким, В. Ю. Куликов, В. Н. Мельников // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – № 1. – С. 72–77.
5. Кондашевская М. В. Современные представления о роли гепарина в гемостазе и регуляции ферментативной и гормональной активности / М. В. Кондашевская // Вестник Росс. акад. мед. наук. – 2010. – № 7. – С. 35–43.
6. Метаболический модуль и функция эндотелия при железодефицитных анемиях / В. Г. Желобов, А. В. Туев, Л. А. Некрутенко [и др.] // Росс. кардиол. журн. – 2005. – № 5. – С. 40–44.

7. Ошакбаев К. П. Концепция развития инсулинорезистентности и гиперинсулинемии / К. П. Ошакбаев, Т. Н. Турекулова // Тер. вестник. – 2009. – **24**, № 4. – С. 30–32.

8. Титов В. Н. Диагностическое значение определения постгепариновой липопротеинлипазы / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 4. – С. 3–10.

9. The heparin and heparin metabolism pathway is involved in regulation of fatty acid composition / Z. Jiang, J. J. Michal, X. L. Wu [et al.] // Int. J. Biol. Sci. – 2011. – **7**. – P. 659–663.

10. Yasuda T. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis / T. Yasuda, T. Ishida, D. J. Rader // Circ. J. – 2010. – **74**. – P. 2263–2270.

С. Г. Котюжинская¹, В. Л. Васюк²

ОДЕССКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ¹
УКРАИНСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРАНСПОРТА², ОДЕССА

ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРГЕПАРИНЕМИИ

Резюме

В данном исследовании проведена оценка активности липопротеинлипазы плазмы крови у 62 больных с гипергепаринемическими состояниями (железодефицитной анемией, гипертиреозом и бронхиальной астмой). Показано, что развитие этих патологических состояний сопровождается увеличением активности фермента, повышением липолиза триглицеридов и изменениями коэффициента эффективности липолиза. Установлено, что в зависимости от уровня гепарина в крови общие по характеру изменения имели ряд особенностей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: липопротеинлипаза, гепарин, липидтранспортная система.

S. H. Kotyuzhynska¹, V. L. Vasyuk²

ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY¹
UKRAINIAN RESEARCH INSTITUTE OF MEDICINE OF TRANSPORT², ODESA

LIPOPROTEIN LIPASE ACTIVITY OF LIPID AND TRANSPORT SYSTEM AT HYPERHEPARINEMIA

Summary

This study evaluated the activity of lipoprotein lipase in the blood plasma of 62 patients with hyperheparinemia states (iron deficiency anemia, hyperthyroidism and asthma). It is shown that the development of these pathological conditions accompanied by increased activity of the enzyme, increased lipolysis of triglycerides and changes in the efficiency coefficient of lipolysis. It was found that depending on the level of heparin in the blood according to the general nature of the changes had a number of features.

KEY WORDS: lipoprotein lipase, heparin, lipid and transport system.

Отримано 15.01.14

Адреса для листування: С. Г. Котюжинська, Одеський національний медичний університет, пров. Валіховський, 2, Одеса, 65082, Україна, e-mail: sveta67kot@mail.ru.